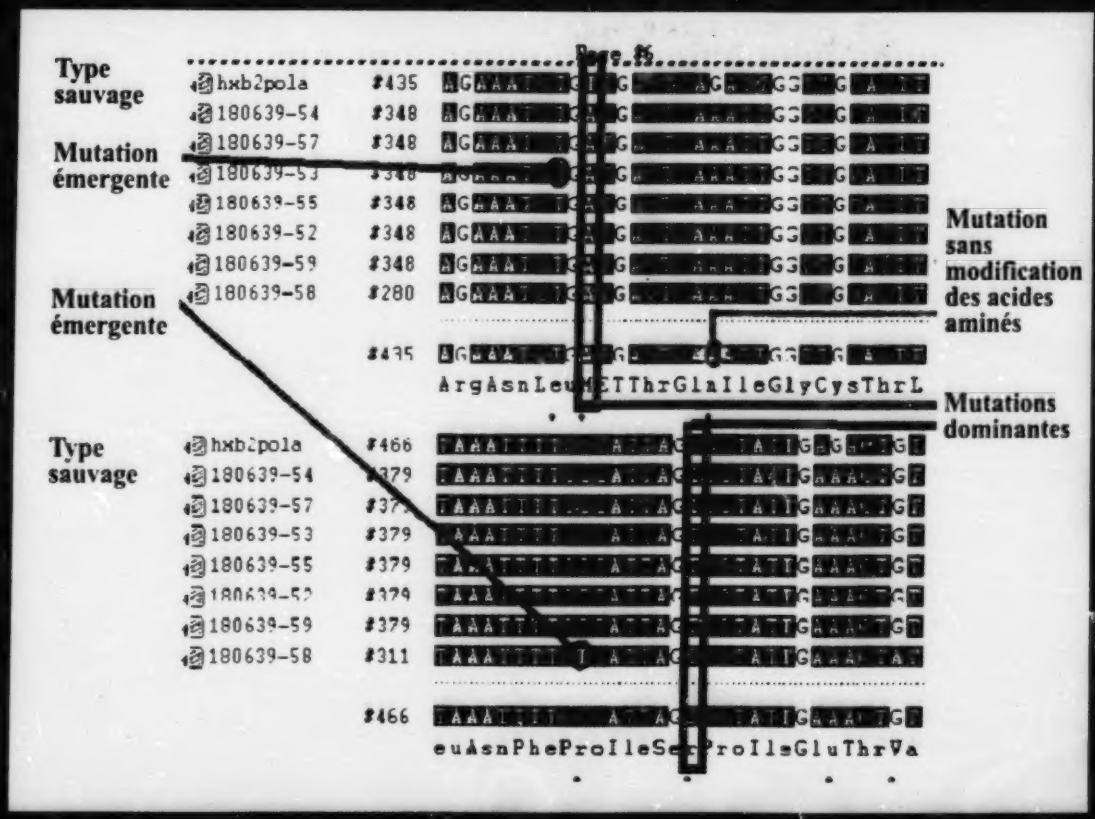
Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Rapport de surveillance en date du 30 juin 2001



Décembre 2001

Canada

102-06660/

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Rapport de surveillance en date du 30 juin 2001

décembre 2001

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida
Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique
Santé Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

On peut se procurer ce rapport :

Par la poste

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada, pré Tunney – Indice de l'adresse : 0900B1, Ottawa (Ontario), Canada, K1A 0L2

Ou en communiquant avec le

Centre national de documentation sur le sida, Association canadienne de santé publique, 1565, avenue Carling, bureau 400, Ottawa (Ontario), Canada, K1Z 8R1; tél. : (613) 725-3769, fax : (613) 725-9826.

Ou par Internet

Ce rapport est affiché sur le Web dans les deux langues officielles. Pour télédécharger la version en français, consultez l'adresse suivante : **http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publications_f.html** (sélectionnez Périodiques et publications en série de la DGSPSP, puis Sous-types du VIH et pharmacorésistance primaire au Canada).

This report is also available in English.

Remerciements : Nous désirons remercier les coordonnateurs provinciaux et territoriaux des programmes sur le VIH/sida, les responsables des laboratoires, les dispensateurs de soins et les médecins participants de nous avoir fourni les échantillons sériques et les données épidémiologiques confidentielles non nominales nécessaires à la publication de ce rapport. Nous voulons également souligner la contribution des Services de publications scientifiques et multimédias de la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, qui ont revu et produit le document en vue de son impression et de son affichage sur Internet.

Nota : Ce document doit être cité comme la source de *toute* information extraite et tirée du rapport.

Suggestion pour citer la source : Santé Canada, *Les souches du VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 30 juin 2001*. Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, 2001.

© Sa Majesté du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2002.

N° de cat. H39-625/2002F
ISBN 0-662-87144-8

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida
Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie
Pré Tunney, Indice de l'adresse 0900B1
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 954-5169
Fax : (613) 946-8695

Avis aux lecteurs de *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada*

La Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida et les laboratoires nationaux du VIH/sida du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, sont heureux de vous présenter *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 30 juin 2001*. Par pharmacorésistance primaire, nous entendons la résistance observée chez les personnes infectées par le VIH qui n'ont jamais été traitées auparavant et qui sont donc vraisemblablement infectées par une souche pharmacorésistante du VIH.

Ce rapport présente des données transmises par les provinces participantes au Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (PCSSRMV). La Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida est chargée de la gestion et de l'analyse des données ainsi que de la rédaction et de la coordination de ce rapport. La Division de la surveillance des rétrovirus est quant à elle responsable de la collecte de données sur le VIH. Enfin, le génotypage de la souche et de la pharmacorésistance primaire relève du Laboratoire national de la génétique du VIH.

La principale observation de ce rapport de surveillance consiste en la détection d'une résistance primaire aux médicaments antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la protéase) chez 5,9 % des sujets d'un échantillon représentatif constitué de 481 personnes naïves de tout traitement. On a observé une résistance à plus d'une classe de médicament antirétroviral chez 0,2 % des sujets de l'échantillon. Quant aux formes du VIH-1, le sous-type B continue de prédominer au Canada. En effet, 91,6 % des échantillons sériques prélevés (n = 919) appartiennent à ce sous-type. Cependant, les sous-types A, C, D, E (également appelés recombinant A/E), recombinant A/C et recombinant A/G ont également été signalés au Canada. Il existe une variation géographique dans la prévalence des sous-types du VIH-1 autres que B. Cette variation est vraisemblablement due aux voyages et à la migration de pays où d'autres sous-types prédominent.

Sur le plan de la santé publique, la pharmacorésistance primaire ne constitue pas encore un problème sérieux au Canada, mais elle jouera sans doute un rôle important dans l'évolution de l'épidémie du VIH non seulement au Canada, mais à l'échelle mondiale. C'est pourquoi les données du PCSSRMV seront très utiles dans l'orientation de la réponse du Canada aux problèmes de santé publique concernant les souches pharmacorésistantes du VIH, y compris la mise en oeuvre de stratégies de traitement et de programmes de prévention efficaces. En raison de l'introduction de différentes formes de VIH-1 au Canada, il faut exercer une surveillance vigilante pour s'assurer que les algorithmes de diagnostic et de dépistage détectent efficacement toutes les souches en circulation et fournir les données nécessaires à la recherche et à la mise au point des vaccins.

Ce rapport consiste en un premier compte rendu des résultats du PCSSRMV. Nous travaillerons à l'amélioration de ce rapport pour tenir compte des changements en matière de surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance. Vos commentaires et suggestions sont les bienvenus.

Nous vous prions d'agréer nos salutations distinguées.

Chris Archibald, MDCM, MHSc, FRCPC
Chef
Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida

Paul Sandstrom, PhD
Directeur
Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie

Gayatri Jayaraman, PhD, MPH
Épidémiologiste principal
Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida

Tim Gleeson, MSc
Chef intérimaire
Laboratoire national de la génétique du VIH

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Personnes-ressources – Santé Canada

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida Tél. : (613) 954-5169

Chef - Chris Archibald, MDCM, MHSc, FRCPC
Adjointe administrative - Moheenee Soondrum

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Épidémiologiste principal – Gayatri Jayaraman, PhD, MPH

Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie Tél. : (613) 957-8060

Directeur – Paul Sandstrom, PhD
Coordonnatrice du bureau – Paula Reinert

Laboratoire national de la génétique du VIH

Chef intérimaire – Tim Gleeson, MSc

Laboratoire national des services de référence du VIH

Chef intérimaire – John Kim, PhD

Consultant principal en matière de santé publique
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses

Donald Sutherland, MD, McommH, MSc (Epi) Tél. : (613) 957-1777

Division de la surveillance des rétrovirus Tél. : (613) 952-2385

Chef intérimaire – Donald Sutherland, MD, McommH, MSc (Epi)
Agent principal de la surveillance – Tig Shafto, PhD
Analyste principal de la surveillance – Jonathan Smith, MSc, BSc
Assistant de recherche – Chris Sheardown, BA
Agent de surveillance (Colombie-Britannique et Yukon) – Elsie Wong, MBA, BSN
Agent de surveillance (Alberta et Territoires du Nord-Ouest) – Gayatri Jayaraman, PhD, MPH
Agent de surveillance (Saskatchewan) – Sonia Harmen, M.App.S., BSc
Agent de surveillance (Manitoba) – Michelyn Jones, MSc, BSc

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Personnes-ressources – partenaires provinciaux

Michael Rekart, MD, DTM&H, FRCPC
Darryl Cook
Rob MacDougall
B.C. Centre for Disease Control
655 West 12th Avenue
Vancouver (Colombie-Britannique)
V5Z 4R4

Bryce Larke, MD, D.Ci.Sc
(actuellement médecin hygiéniste, Yukon)
Provincial AIDS Program
Ministère de la santé et du Mieux-être
de l'Alberta
10025 Jasper Ave. NW
Box 1360, Stn Main
Edmonton (Alberta)
T5J 2N3

Jutta Preiksaitis, MD
Kevin Fonseca, PhD
Anthony Chow
Laboratoire provincial de santé publique
8440-112 Street
Edmonton (Alberta)
T6G 2J2

et

3030 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta)
T2N 4W4

John Gill, MD
Southern Alberta Clinic
#213-90608th Avenue SW
Calgary (Alberta)
T2P 1H9

Stan Houston, MD
Infectious Disease Unit
University of Alberta Hospitals
2E4.11 WC Mackenzie Health Sciences Ctr.
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)
T6G 2B7

Eric Young, MD
Fred Sidaway, PhD
Ed Chan, PhD
Saskatchewan Health
3475 Albert St.
Regina (Saskatchewan)
S4S 6X6

Pat Matusko, RN, DPH
Debbie Nowicki, MSc, BSc
Unité de surveillance des maladies
transmissibles
Direction de la santé publique
Ministère de la Santé du Manitoba
4e étage - 300, rue Carlton
Winnipeg (Manitoba)
R3B 3M9

Magdy Dawood, PhD
C.P. 8450
750 William Avenue
Winnipeg (Manitoba)
R3C 3Y1

Carol Major
HIV Laboratory
Division des services de laboratoire
Minitère de la Santé de l'Ontario
81 Resources Rd.
Etobicoke (Ontario)
M9P 3T1

Faith Stratton
Ministère de la Santé de Terre-Neuve
Disease Control and Epidemiology
West Block, Confederation Bldg
C.P. 8700
St. John's (Terre-Neuve)
A1B 4J6

Sam Ratnam, PhD, MPH
Newfoundland Public Health Laboratory
Leonard A. Miller Centre for Health Services
100 Forest Road, C.P. 8800
St. John's (Terre-Neuve)
A1B 3T2

Table des matières

Survol des résultats 1

Survol du programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (PCSSRMV) 2

Figure 1. Collecte, transfert et analyse des données 2
Objectifs du PCSSRMV 3
Méthodologie 3
Figure 2. Algorithme de dépistage génétique utilisé par le Laboratoire national de la génétique du VIH 4

Pharmacorésistance primaire du VIH-1 au Canada 5

Tableau 1. Incidence de la pharmacorésistance primaire chez les cas nouvellement diagnostiqués naïfs de tout traitement 6
Tableau 2. Mutations primaires touchant la transcriptase inverse et la protéase 6
Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par une souche du VIH-1 présentant des mutations primaires (n = 481) 7
Tableau 4. Résumé des principales études sur la pharmacorésistance du VIH-1 au Canada 8
Tableau 5. Résumé des principales études sur la pharmacorésistance du VIH-1 aux États-Unis et en Europe de l'Ouest 9

Sous-types du VIH-1 au Canada 10

Tableau 6. Répartition des sous-types du VIH-1 au Canada 10
Tableau 7. Prévalence des sous-types du VIH-1 par province participant au PCSSRMV 11
Tableau 8. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par le sous-type B du VIH-1 par rapport à ceux qui sont infectés par un sous-type non B 12

Services nationaux de référence pour le VIH 13

Tableau 9. Répartition des sous-types du VIH-1 identifiés dans 26 échantillons soumis au Laboratoire national des services de référence du VIH 13

Notes techniques 14

Limites des données 16

Annexe 1. Glossaire 17

Annexe 2. Liste des mutations primaires retenues dans ce rapport 18

Survol des résultats

Ce rapport est constitué d'une page de synthèse suivie de quatre sections. La première section donne un aperçu du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (PCSSRMV) de Santé Canada. La deuxième section décrit la pharmacorésistance primaire au Canada selon les observations du PCSSRMV et résume les résultats d'autres études importantes menées au Canada, aux États-Unis et en Europe occidentale. La troisième section présente les sous-types du VIH-1 recensés au Canada par le PCSSRMV. Enfin, la quatrième section décrit les résultats du système de surveillance sentinelle du PCSSRMV concernant les sous-types du VIH-1. Le système sentinelle aide les laboratoires provinciaux de santé dans l'analyse et l'identification des échantillons provenant de patients présentant des signes cliniques et/ou des résultats de laboratoire inhabituels.

Résumé des principales observations

- Au total, 5,9 % de l'échantillon, constitué de 481 sujets nouvellement diagnostiqués n'ayant jamais été traités, présente une résistance primaire à au moins un médicament antirétroviral.
- On a observé une polypharmacorésistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse 3TC, abacavir et adéfovir ainsi qu'à l'inhibiteur de la protéase nelfinavir chez un sujet nouvellement diagnostiqué, naïf de tout traitement (0,2 % de l'échantillon).
- Au Canada, le sous-type B du VIH-1 continue de prédominer, représentant 91,6 % de tous les échantillons appartenant à ce groupe (n = 919); les sous-types A, C, D, E (également appelés recombinant A/E), recombinant A/B et recombinant A/G ont également été signalés au Canada.
- Il existe une variation géographique dans la prévalence des sous-types du VIH-1 autres que B. Cette variation est vraisemblablement due aux voyages et à la migration de pays où d'autres sous-types prédominent.

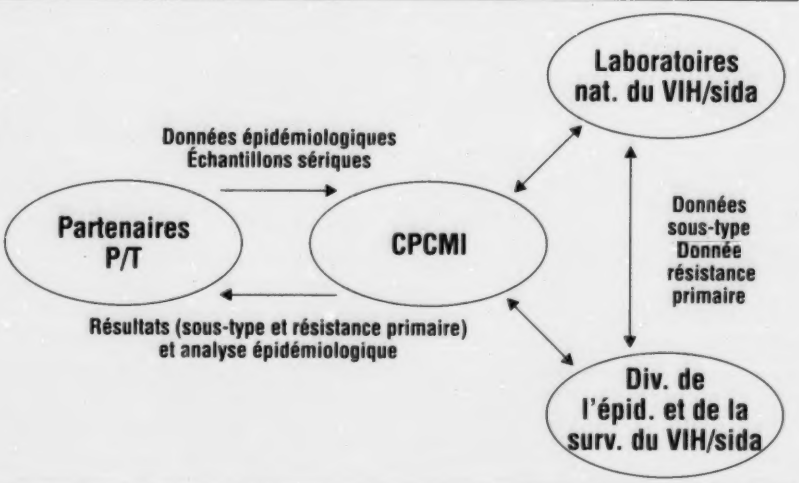
Répercussions sur la santé publique

- On peut se fonder sur l'incidence de la pharmacorésistance primaire pour formuler des recommandations destinées à la population en ce qui a trait au traitement initial (particulièrement pour les femmes enceintes et la prophylaxie postexposition).
- L'ampleur de la transmission des souches pharmacorésistantes du VIH peut servir d'indicateur lors de l'évaluation de l'efficacité des programmes de prévention.
- On peut surveiller les isolats du VIH dans différentes populations ainsi que leur évolution au fil du temps pour évaluer la capacité des algorithmes de diagnostic et de dépistage à détecter efficacement toutes les souches en circulation.
- Les données sur les souches du VIH peuvent servir à la recherche et à la mise au point des vaccins.

Survol du programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Le PCSSRMV est le fruit d'une collaboration entre les provinces et les territoires et le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada. Ce programme est l'un des principaux éléments d'un système national de surveillance accrue et intégrée du VIH/sida, des MTS, des rétrovirus émergents et des autres agents pathogènes à diffusion hématogène transmis sexuellement. Il a été mis en œuvre pour caractériser et surveiller la diversité génétique de l'épidémie du VIH au Canada, et aborder les problèmes relevés par les autorités de la santé publique, les médecins de première ligne et les chercheurs.

Figure 1. Collecte, transfert et analyse des données



Le PCSSRMV porte sur deux éléments clés : 1) les échantillons sériques de cas de VIH/sida nouvellement diagnostiqués, qui servent à l'identification du sous-type du VIH et au génotypage de la pharmacorésistance; et 2) les données épidémiologiques non nominales, qui englobent l'information figurant sur les formules provinciales et nationales de déclaration des cas de VIH/sida et des données additionnelles visant à faciliter l'interprétation des résultats de laboratoire. La figure 1 illustre le processus de collecte, de transfert et d'analyse des données.

Les partenaires provinciaux et territoriaux (PT) du PCSSRMV envoient au Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses des échantillons de sérum prélevés dans le cadre de tests diagnostiques sur des personnes naïves de tout traitement ainsi que les données épidémiologiques correspondantes. Il importe de noter que seuls les échantillons de cas de VIH/sida nouvellement diagnostiqués au Canada sont pris en considération par le PCSSRMV. L'analyse du sous-type et le génotypage de la pharmacorésistance primaire ont lieu dans le Laboratoire national de la génétique du VIH, aux Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie. Les échantillons pour lesquels on obtient des résultats inhabituels lors d'épreuves en laboratoire sont inscrits au système sentinelle du PCSSRMV. Leur sous-type est déterminé par le Laboratoire national de la génétique du VIH. Cette information est reliée aux données épidémiologiques par des identificateurs d'échantillons uniques. La Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida effectue d'autres analyses d'envergure nationale. Les résultats de laboratoire sont transmis aux partenaires PT en vue d'une analyse locale.

Au 30 juin 2001, la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan, l'Ontario et Terre-Neuve participaient au PCSSRMV. Les résultats présentés dans ce rapport sont tirés d'échantillons pour lesquels l'analyse du sous-type et le génotypage de la pharmacorésistance étaient terminés au plus tard le 30 juin 2001. Les échantillons et les données épidémiologiques continuent d'être acheminés à Santé Canada par les provinces participantes, et les résultats de ces analyses seront exposés dans des rapports à venir. Des discussions ont été entreprises pour élargir la collecte d'échantillons et de données épidémiologiques aux autres provinces et territoires.

Objectifs du PCSSRMV

Lors d'un atelier de concertation à Vancouver (1998), on a établi les objectifs suivants pour le PCSSRMV :

1) Accroître la sûreté de l'approvisionnement en sang

Pour assurer la sûreté des réserves de sang, tous les tests de dépistage du VIH doivent détecter de façon fiable les souches en circulation au pays. L'événement à l'origine de cette préoccupation est la découverte du VIH-2 et de souches de VIH-1 du groupe O qui diffèrent considérablement du groupe principal. Ces différences ont rendu nécessaire la modification de certains tests sérologiques de dépistage (c.-à-d. addition de nouveaux antigènes pour assurer la détection). Le système sentinelle du PCSSRMV répond à cet objectif par le biais des services de référence des laboratoires nationaux du VIH/sida, qui analysent les échantillons qui ont obtenu des résultats inhabituels lors de tests sérologiques, de tests par amplification par la polymérase (PCR) ou d'autres tests virologiques, effectués par les laboratoires provinciaux de santé. Cette relation entre les laboratoires provinciaux et nationaux est également utile dans d'autres programmes externes, notamment l'assurance de la qualité et la surveillance des trousses de diagnostic.

2) Fournir les données nécessaires à la mise au point des vaccins

Il importe de connaître la répartition des variations des sous-types et des intra-sous-types viraux afin de bien cibler la mise au point des vaccins et les essais connexes, car l'efficacité de ces vaccins pourrait être directement liée aux sous-types.

3) Évaluer les marqueurs génétiques de la résistance du VIH aux médicaments

Bien que les traitements antirétroviraux aient permis de réduire la morbidité et la mortalité associées au VIH au Canada, on craint que leur utilisation répandue, le nombre croissant d'échecs thérapeutiques et les taux élevés d'infection par le VIH favorisent la transmission de souches pharmacorésistantes. En fait, des études montrent que la transmission de souches pharmacorésistantes prend de l'ampleur. Le PCSSRMV vise à aborder l'incidence de la pharmacorésistance ainsi que la variation de cette incidence au fil du temps et selon le secteur géographique et le groupe à risque. L'information qui ressortira de ces travaux servira à définir des lignes directrices pour les schémas thérapeutiques initiaux et à élaborer des stratégies de prévention du VIH plus efficaces, y compris la prévention de la transmission de la mère à l'enfant.

4) Mieux comprendre la transmission du VIH, la pathogenèse et l'évolution des maladies associées au VIH

Bien que les analyses génétiques aient servi à évaluer l'ampleur de l'épidémie d'infection à VIH à l'échelle mondiale, les avis divergent quant à l'influence des sous-types et mutations conférant une pharmacorésistance au VIH sur le taux de transmission, la pathogenèse et l'évolution des maladies associées au VIH. La connaissance de la distribution des variantes du VIH au Canada ainsi que des données épidémiologiques correspondantes aidera à aborder ces questions. Les implications de ces observations pour la santé publique, notamment les stratégies de prévention et de traitement, présentent un intérêt particulier.

Méthodologie

Les laboratoires provinciaux envoient des échantillons de sérum archivés au Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, aux fins d'analyse du sous-type et de génotypage de la pharmacorésistance primaire. Ces échantillons sont prélevés sur des cas de VIH/sida nouvellement diagnostiqués naïfs de tout traitement. L'algorithme de dépistage génétique utilisé pour l'amplification par la polymérase est présenté à la figure 2. Les mutations primaires repérées dans les gènes du VIH codant la protéase et la transcriptase inverse sont définies selon les critères comparables des bases de données sur les séquences du VIH des laboratoires de l'Université Stanford (http://hivdb.stanford.edu/hiv/) et Los Alamos (http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/). Les résultats sont ensuite renvoyés aux provinces. Bien que la majorité de ces mutations correspondent à celles déjà identifiées par la Société internationale sur le sida-États-Unis[1], certaines différences ont été observées. L'annexe 2 renferme une liste des mutations primaires mentionnées dans ce rapport.

Des données épidémiologiques non nominales sont également recueillies, puis transmises au Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses à Santé Canada. Les données comprennent l'information inscrite de façon systématique dans les formules provinciales et nationales de déclaration des cas de VIH/sida et, le cas échéant, de l'information additionnelle visant à faciliter l'interprétation des résultats de laboratoire, y compris les antécédents en matière de traitement, la charge virale au moment du diagnostic et les résultats négatifs aux tests antérieurs de dépistage du VIH. Les données de laboratoire et les données épidémiologiques sont reliées par des identificateurs d'échantillons uniques. D'autres analy-

[1] Resistance Mutations Project Panel. Update on drug resistance mutations in HIV-1. Topics in HIV Medicine 2001; 9(6):21-23.

ses sont menées à l'aide du logiciel d'analyse de données SPSS® (SPSS Inc. Chicago).

L'algorithme utilisé par le Laboratoire national de la génétique du VIH pour identifier les sous-types et les mutations primaires associés à la pharmacorésistance est illustré à la figure 2. Après avoir extrait l'ARN et pratiqué une RT-PCR en une étape, on effectue une PCR nichée du gène *Pol* (protéase/transcriptase inverse) à l'aide d'une combinaison d'amorces du groupe M décrites dans les publications et fabriquées « maison ». Le produit de la PCR est séquencé directement par les amorces internes à l'aide du séquenceur automatique Li-Cor 4200L. Ainsi, une séquence double brin complète du gène entier de la protéase et des 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse sont utilisés pour identifier le sous-type et les mutations primaires associés à la pharmacorésistance. Auparavant, on utilisait la région C2-V5 (233 acides aminés) de la protéine d'enveloppe pour identifier le sous-type du VIH. Si le produit de la PCR est mal séquencé, on peut remédier à la situation en le clonant, ce qui permet de séquencer environ 10-12 clones/personne.

Figure 2. Algorithme de dépistage génétique utilisé par le Laboratoire national de la génétique du VIH

Pharmacorésistance primaire du VIH-1 au Canada

Renseignements généraux

Le VIH peut devenir résistant à des médicaments antirétroviraux à la suite de la mutation des gènes codant la protéase et la transcriptase inverse (TI), deux protéines virales nécessaires à la réplication du VIH. Les médicaments antirétroviraux actuels empêchent la réplication virale en se fixant aux protéines et en inhibant leur capacité de fonctionner. Cependant, en grande partie à cause de sa réplication rapide et relativement imprécise, le VIH est capable de muter et de réduire la capacité des médicaments d'interagir avec les protéines virales.

Pour certains médicaments (p. ex., inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), une seule mutation suffit pour conférer une pharmacorésistance. Cette mutation est appelée « mutation primaire ». Pour d'autres médicaments (p. ex., inhibiteurs de la protéase), il faut une combinaison de mutations pour conférer une pharmacorésistance. Ces mutations sont appelées « mutations secondaires ». La plupart des mutations sont fatales ou neutres, et la variante de type sauvage domine habituellement, car elle se réplique plus efficacement.

Tests de dépistage de la pharmacorésistance en laboratoire

Il existe deux types de tests de dépistage de la pharmacorésistance : les tests génotypiques et les tests phénotypiques. Les tests génotypiques permettent d'obtenir de l'information sur la constitution génétique du virus en repérant les mutations qui sont étroitement liées à la résistance. Les tests phénotypiques, quant à eux, mesurent la capacité d'un virus de se répliquer en présence de différentes concentrations de médicaments. Bien que les méthodologies pour les deux tests soient reconnues, chacun d'eux possède ses limites, comme on le décrit dans la section Limites des données.

Pharmacorésistance primaire et secondaire

De façon générale, on distingue deux types de pharmacorésistance. La « pharmacorésistance primaire » désigne une sensibilité réduite aux médicaments chez les cas de VIH/sida n'ayant jamais été traités. On suppose alors que ces personnes ont été infectées par une souche pharmacorésistante du VIH. La « pharmacorésistance secondaire » désigne quant à elle la résistance chez les patients qui ont déjà reçu un traitement. Ce phénomène est souvent observé lors d'un échec thérapeutique. (Nota : ces termes ne devraient pas être confondus avec « mutation primaire » et « mutation secondaire ».)

La pharmacorésistance primaire est de plus en plus répandue dans la plupart des pays où l'on a recours à des traitements antirétroviraux hautement actifs. Les personnes infectées par une souche pharmacorésistante du VIH ont moins de chances de bien réagir aux médicaments même si elles n'en ont jamais pris. Cependant, on ne comprend pas encore bien l'incidence de la pharmacorésistance primaire ni la variation de cette incidence au fil du temps, et selon le secteur géographique et le groupe à risque.

Sources des données

Cette section expose les principales observations du PCSSRMV au 30 juin 2001. Il importe de noter que les résultats s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, qui ont fait l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives pour le VIH. En outre, les observations ne concernent que les sujets chez qui l'on a prélevé suffisamment d'échantillons de sérum aux fins de tests diagnostiques pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH/sida. On a exclu les cas où le clonage et le séquençage des produits de la RT-PCR n'ont pas permis d'identifier de mutations primaires.

Au 30 juin 2001, la C.-B., l'Alberta, le Manitoba et la Saskatchewan avaient envoyé 1 354 échantillons sériques de cas diagnostiqués entre 1997 et 2000, ainsi que les données épidémiologiques non nominales correspondantes en vue de l'analyse des mutations primaires. Comme ces données ont été recueillies par des méthodes d'échantillonnage de commodité, il est possible qu'elles ne soient pas représentatives. Cependant, on prévoit que des échantillons sériques et des données épidémiologiques améliorées applicables à TOUS les cas de VIH/sida nouvellement diagnostiqués seront transmis de façon prospective par les provinces participant actuellement au PCSSRMV. Ces données seront analysées en vue d'identifier à la fois le sous-type et les mutations primaires. Il est également question d'étendre la collecte d'échantillons et de données épidémiologiques aux autres provinces et territoires.

Au moment de rédiger ce rapport (31 décembre 2001), le Laboratoire national de la génétique du VIH avait analysé en tout 563 échantillons en vue de repérer les mutations primaires. Pas moins de 85,4 % de l'ARN viral de l'échantillon de sérum a été amplifié avec succès. Ce taux de réussite élevé de l'amplification du virus à partir d'échantillons de sérum continuera vraisemblablement d'augmenter avec l'amélioration de la qualité des

échantillons et la découverte de nouvelles combinaisons d'amorces pour la RT-PCR.

Les mutations primaires repérées dans les enzymes protéase et TI du VIH sont définies selon les critères comparables des bases de données sur les séquences du VIH des laboratoires de l'Université Stanford (http://hivdb.stanford.edu/hiv/) et Los Alamos (http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/). L'annexe 2 renferme une liste des mutations primaires mentionnées dans ce rapport.

La distribution des mutations primaires observées lors de l'analyse de la séquence du gène de la protéase et des 253 premiers acides aminés de la TI est présentée au tableau 1. Les résultats montrent que pour 5,9 % des 481 cas nouvellement diagnostiqués naïfs de tout traitement, on observait une mutation primaire. Comme aucun de ces sujets n'avait encore été traité, on suppose qu'ils ont été infectés par une souche pharmacorésistante du VIH-1. L'incidence des mutations primaires résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) et aux inhibiteurs de la protéase (IP) était de 4,2 % et de 1,5 %, respectivement. L'un des sujets de l'échantillon (0,2 %) a été infecté par un virus présentant des mutations résistantes à la fois aux ITI et aux IP. Il importe de noter que cette variante pharmacorésistante du VIH a également été identifiée dans un échantillon envoyé au Laboratoire national des services de référence du VIH, mais comme la personne avait déjà reçu un traitement antirétroviral, la pharmacorésistance primaire n'a pu être établie.

La majorité des sujets infectés par une variante du VIH-1 résistante aux ITI (19, ou 4 %) ont contracté un virus présentant des mutations associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) suivants : AZT, ddC, 3TC, abacavir et adéfovir. Le sujet restant (0,2 %) a été infecté par une variante du VIH présentant des mutations associées à la résistance à l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) foscarnet. La mutation la plus souvent relevée concernant la TI était le remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) en position 41. Cette mutation, associée à une forte résistance à l'AZT, a été repérée chez 11 sujets (2,3 %). Sept sujets (1,5 %) présentaient quant à eux des mutations primaires associées à la résistance aux IP ritonavir, amprénavir et indinavir. Le remplacement de la méthionine par l'isoleucine (I) en position 46, associé à une forte résistance au ritonavir, était la mutation la plus courante en ce qui concerne la résistance aux IP. Quatre sujets (0,8 %) de l'échantillon de 481 ont été infectés par une variante du VIH présentant cette mutation. Il importe de noter qu'un sujet (0,2 %) a contracté une variante présentant des mutations associées à une polypharmacorésistance. Dans ce cas, on a observé un remplacement de la méthionine (M) par la valine (V) en position 184 du gène de la TI (associé à la résistance aux INTI 3TC, abacavir et adéfovir) et de la leucine (L) par la méthionine (M) en position 90 du gène de la protéase (associé à la résistance au nelfinavir). Les autres mutations primaires ainsi que les médicaments antirétroviraux pour lesquels elles confèrent une résistance sont présentés au tableau 2.

Tableau 1. Incidence de la pharmacorésistance primaire chez les cas nouvellement diagnostiqués naïfs de tout traitement

Mutations primaires	Fréquence	Pourcentage
TS/mutations mineures[1]	453	94,1
TI[2]	20	4,2
Protéase	7	1,5
Protéase/TI	1	0,2
Total	**481**	**100,0**

[1] TS = virus de type sauvage. Cette variable montre qu'aucune mutation primaire n'a été identifiée par le séquençage des gènes de la protéase et de la TI. Les mutations mineures consistent en des variantes génétiques non associées à la pharmacorésistance.

[2] TI = transcriptase inverse

Tableau 2. Mutations primaires touchant la transcriptase inverse et la protéase

Médicament antirétroviral	Nombre de sujets (%) n = 481	Mutation(s) primaire(s)[1]
ITI[2], total	**20 (4,2)**	
AZT	11 (2,3)	M41L[3]
AZT	1 (0,2)	K70R
ddC	2 (0,4)	T69D/N
Adéfovir	1 (0,2)	K70E
AZT/ddC	1 (0,2)	K70R/T69N
3TC/abacavir/adéfovir	2 (0,4)	M184V
AZT/3TC/abacavir/adéfovir	1 (0,2)	T215Y/M184V
Foscarnet[4]	1 (0,2)	H208Y
IP[5], total	**7 (1,5)**	
Ritonavir	4 (0,8)	M46I
Amprénavir	1 (0,2)	I50V
Nelfinavir	1 (0,2)	N88D
Indinavir/ritonavir	1 (0,2)	V82A
ITI/IP, total	**1 (0,2)**	
3TC/abacavir/adéfovir/nelfinavir	1 (0,2)	M184V/L90M

[1] Les mutations primaires sont identifiées par le séquençage de la protéase en entier et des 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse.

[2] ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Parmi les appellations courantes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, notons : AZT (zidovudine, Retrovir); ddC (zalcitabine, Hivid); 3TC (lamivudine, Epivir); et abacavir (1592, Ziagen).

[3] M41L = remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) en position 41 de l'enzyme transcriptase inverse. Cette manière de décrire les mutations est utilisée dans d'autres nomenclatures. Voici les abréviations des acides aminés mentionnés : K, lysine; R, arginine; T, thréonine; D, acide aspartique; N, asparagine; E, acide glutamique; H, histidine; Y, tyrosine; V, valine; I, isoleucine; A, alanine.

[4] Foscarnet (phosphonoformate, Foscavir) : analogue non nucléosidique utilisé au Canada pour traiter la rétinite à cytomégalovirus.

[5] IP = inhibiteur de la protéase. Parmi les appellations courantes des inhibiteurs de la protéase, notons : ritonavir (Norvir); amprénavir (Agenerase); nelfinavir (Viracept).

Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par une souche du VIH-1 présentant des mutations primaires (n = 481)

	Nombre de sujets	Médicaments touchés par les mutations primaires (en %)		
		TI	Protéase	TI/Protéase
Sexe[1]				
Hommes	355	17 (4,8)	4 (1,1)	—
Femmes	112	3 (2,7)	2 (1,8)	1 (0,9)
Âge[2]				
< 15	2	—	—	—
15-19	7	—	1 (14,2)	—
20-29	98	4 (4,1)	2 (2,0)	1 (1,0)
30-39	187	12 (6,4)	1 (0,5)	—
40-49	111	—	1 (0,9)	—
50-59	37	1 (2,7)	—	—
60-69	19	2 (10,5)	1 (5,3)	—
Origine ethnique[3]				
Blanc	283	11 (3,9)	3 (1,1)	1 (0,4)
Autochtone[4]	68	1 (1,5)	2 (2,9)	—
Africain	25	1 (4,0)	—	—
Asiatique[5]	19	1 (5,3)	—	—
Latino-Américain[6]	8	—	—	—
Année du premier diagnostic[7]				
1997	20	—	—	—
1998	50	4 (8,0)	—	—
1999	270	14 (5,2)	6 (2,2)	1 (0,4)
2000	131	2 (1,5)	—	—
Facteurs de risque[8]				
HRSM	132	8 (6,0)	—	—
HRSM/UDI	10	—	—	—
UDI	145	1 (0,7)	3 (2,1)	—
Administration de sang[9]	3	—	—	—
Contact hétérosexuel[10]	119	8 (6,7)	3 (2,5)	—
Province				
Manitoba	55	7 (12,7)	5 (9,1)	—
Saskatchewan	14	—	—	—
Alberta	94	4 (4,2)	1 (1,1)	—
C.-B.	318	9 (2,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Sous-type du VIH-1				
A	7	—	1 (14,2)	—
B	416	19 (4,6)	5 (1,2)	1 (0,2)
C	22	1 (4,5)	—	—
D	3	—	—	—
E	3	—	—	—
PCR[11]	5	—	1 (20,0)	—

[1] On ne connaissait pas le sexe de 14 des sujets, dont un cas de mutation primaire touchant la protéase.

[2] Âge au moment du premier diagnostic, calculé en soustrayant l'année de naissance de l'année du premier diagnostic de VIH. On ne connaissait pas l'âge de 15 des sujets, dont un cas de mutation primaire touchant la TI et un cas de mutation primaire touchant la protéase.

[3] On ne connaissait pas l'origine ethnique de 78 des sujets, dont 6 cas de mutation primaire touchant la TI et 2 cas de mutation primaire touchant la protéase.

[4] Comprend les membres des Premières nations et les Métis. Ces groupes n'ont pu être différenciés, faute de données.

[5] Comprend les personnes du Moyen-Orient.

[6] Comprend les personnes originaire de l'Amérique centrale, de l'Amérique du Sud et des Caraïbes.

[7] On ne connaissait pas l'année du premier diagnostic dans 10 des cas, dont un cas de mutation primaire touchant la protéase.

[8] Comprend les facteurs de risque mutuellement exclusifs cités par les adultes (> 15 ans). Parmi les 72 sujets dont le facteur de risque était inconnu, on a relevé 3 cas de mutation primaire touchant la TI et 1 cas de mutation primaire touchant la protéase. Enfin, on ne connaissait pas le facteur de risque d'un cas présentant des mutations primaires touchant la TI et la protéase.

[9] Il est possible que l'administration de sang ne constitue pas le principal facteur de risque pour ces sujets. Un examen approfondi est nécessaire.

[10] La catégorie Contact hétérosexuel n'a pu être subdivisée selon la catégorie Pays endémique, faute de données.

[11] Le gène d'enveloppe pour l'analyse du sous-type n'a pu être amplifié par la PCR malgré plus de deux tentatives.

Le tableau 3 montre les caractéristiques épidémiologiques de sujets qui ont contracté une souche du VIH-1 présentant des mutations *primaires associées à une forte résistance aux* ITI et aux IP. On n'a pas mené d'analyse univariée pour vérifier l'existence d'une association significative avec la pharmacorésistance primaire en raison de la petite taille des échantillons dans les cases. Cependant, il se pourrait que l'incidence de la pharmacorésistance primaire augmente au fil du temps.

Les observations suivantes doivent être interprétées avec circonspection. On a relevé une pharmacorésistance

- chez des adultes des deux sexes âgés de 16 à 69 ans au moment du premier diagnostic de VIH;
- chez les personnes ayant cité les relations sexuelles entre hommes (HRSH), l'utilisation de drogues injectables (UDI) et/ou les contacts hétérosexuels comme principaux facteurs de risque;
- chez la majorité des groupes ethniques, notamment les Blancs, les Autochtones et les personnes d'origine africaine ou asiatique;
- chez les personnes infectées par le sous-type A, B ou C du VIH-1

Les résultats du PCSSRMV et d'autres études de cohortes et transversales donnent à penser que l'incidence de la pharmacorésistance primaire se situe entre 4,2 % et 20 % à l'échelle du Canada (voir le tableau 4). On évalue la pharmacorésistance primaire aux IP entre 1,5 et 6,5 %. Des cas de résistance primaire à plus d'un médicament antirétroviral (polypharmacorésistance) ont été signalés au Canada, et des études préliminaires portent à croire que la proportion de cas de polypharmacorésistance se situe entre 0,2 et 6,0 %.

Les études préliminaires donnent à penser qu'à l'échelle du Canada, la pharmacorésistance (primaire et secondaire) se situe entre 5,9 et 26 %.

Les études menées aux États-Unis et en Europe de l'Ouest ont donné des résultats semblables (voir le tableau 5). Il a été impossible de déterminer le nombre total de mutations primaires, car cette information n'a pas été recueillie dans la plupart des études citées.

Nota : Il est difficile d'interpréter et de comparer les différentes études en raison des différences sur le plan de la méthodologie mentionnées ci-dessus.

Tableau 4 . Résumé des principales études sur la pharmacorésistance du VIH-1 au Canada

Province	Année du *premier* diagnostic	*Facteurs* de risque	Taille de *l'échantillon*	ITI[1,2] %	IP[2,3] %	PPR[2,4] %	Total[5]
C.-B.[6]	1997-1998	Mixte	423	4,6 (n = 416)	4,6	4,6	—
Qc[7]	1997-1999	UDI (26%) Contact sexuel (69%)	81	20	6,0	6,0	—
	1999-2000	—	61	6,7 (n = 59)	6,5	4,9	26,0
Ont.[8]	1997-1999	HRSH	23	13	—	—	—
C.-B., Alb., Sask., Man	1997-2000	Mixte	481	4 (NRTI) 0,2 (NNRTI)	1,5	0,2	5,9

[1] ITI = inhibiteurs de la transcriptase inverse. On n'a distingué les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) que dans les cas où les données permettaient de faire cette distinction.

[2] Seules les mutations primaires ont été prises en considération.

[3] IP = inhibiteurs de la protéase.

[4] PPR = polypharmacorésistance.

[5] Englobe les mutations primaires et secondaires.

[6] Alexander CS et coll. 8e Conférence canadienne annuelle de recherche sur le VIH/sida, Vancouver, mai 1999 : #B224

Saloman H et coll. AIDS 2000; 142 (2):F17-23

[7] Simon V et coll. 8e Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, févr. 2001 : #423

[8] Cassol S et coll. 9e Conférence canadienne annuelle de recherche sur le VIH/sida. Montréal, avr. 2000 : #135P

Nota : Ce tableau n'a PAS été conçu pour comparer différentes études. Il est difficile d'établir de telles comparaisons et d'en arriver à des conclusions convaincantes, en raison des différences sur le plan de la méthodologie. Par exemple, les taux d'incidence varient selon la population étudiée (population à risque élevé ou population générale), les types de tests de laboratoire (génotypiques et/ou phénotypiques) et les différences au chapitre des mutations étudiées et signalées.

Tableau 5. Résumé des principales études sur la pharmacorésistance du VIH-1 aux États-Unis et en Europe de l'Ouest

Pays	Année du premier diagnostic	Facteurs de risque	Taille de l'échantillon	ITI[1,2] %	IP[2,3] %	PPR[2,4] %
États-Unis[5-9]	1989-1998	HRSH (80 %)	141	0,7 (INNTI)	1,4	1,4
	1995-1999	HRSH (94 %)	80	12,5 (INTI) 7,5 (INNTI)	3,0	3,8
	1997-1998		114	4,0 (INTI) 15 (INNTI n = 95)	10,0	5,0
	1997-2000	Mixte	603		1,2	1,2
(comprend Montréal et Vancouver)	1995-1998	Mixte	389	2,5 (INTI) 2,0 (INNTI)	0,4	1,0
	1999-2000			7,0 (INTI) 7,0 (NNRTI)	8,0	6,0
France[10,11]	1995-1998	Mixte	48	16,6	2,0	
Italie[12]	1999	HRSH/Contatcs bi-sexuels				
Espagne[13,14]	1996-1998	Mixte	68	16,2	6,0	4,4
	1998	Mixte	126	17 (INTI n = 52)	6,0	
Suisse[15]	1997-1999	Mixte	52	13,5 (INTI)		
	1996	Mixte	36	5,6	3,0	
	1997	Mixte	40	10,0	9,0	
	1998	Mixte	62	7,1	2,0	
R.-U.[16]	1999	Mixte	59	3,4	2,0	
	1994-1996	Mixte	21	0	0	
	1997-1999	Mixte	22	13,6	0	0
	2000	Mixte	26	19,2	3,8	0

[1] ITI = inhibiteurs de la transcriptase inverse. On n'a distingué les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) que dans les cas où les données permettaient de faire cette distinction.

[2] Seules les mutations primaires ont été prises en considération.

[3] IP = inhibiteurs de la protéase.

[4] PPR = polypharmacorésistance.

[5] Little SJ et coll. JAMA 1999; 282:1142-49

[6] Boden D et coll. JAMA 1999; 282:1135-41

[7] Wegner S et coll. AIDS 2000; 14: 1009-15

[8] Zaidi I et coll. 5e workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Scottsdale, AZ. Juin 2001; Antiviral Ther. 6 (suppl 1):118., #155

[9] Little S et coll. 5e workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Scottsdale, AZ. Juin 2001; Antiviral Ther. 6 (suppl 1):118., #25

[10] Tamalet C et coll. J Med Virol 2000; 61: 181-6

[11] Caix ML et coll. 8e Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Chicago, févr. 2001: #755

[12] Balotta C et coll. 4e Workshop on HIV drug resistance and treatment strategies. Sitges, Espagne, juin 2000: 5-S3:144

[13] Puig T et coll. AIDS 2000; 14: 727-32

[14] Perez-Olmeda M et coll. J Med Virol 2001; 63:(2):85-7

[15] Yerly S et coll. 8e Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, févr. 2001: #754

[16] UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance. BMJ 2001; 322:1087-8

Sous-types du VIH-1 au Canada

Sources des données

Il est question ici des principales observations du PCSSRMV concernant les sous-types du VIH-1, au 30 juin 2001. Il importe de signaler que les résultats présentés ici s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, qui ont l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives. De plus, ils ne s'appliquent qu'aux sujets chez qui on a prélevé suffisamment d'échantillons sériques aux fins du dépistage diagnostique pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH et, plus particulièrement, aux sujets chez qui la RT-PCR et le séquençage ont permis de caractériser les sous-types du VIH-1.

Au 30 juin 2001, la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan et Terre-Neuve avaient soumis 1 604 échantillons sériques prélevés chez des nouveaux cas diagnostiqués entre 1996 et 2000 ainsi que des données épidémiologiques non nominatives qui s'y rattachent, en vue d'un sous-typage. Ces données sont recueillies au moyen de méthodes d'échantillonnage de commodité et ne sont pas nécessairement représentatives. On prévoit cependant que des échantillons sériques et des données épidémiologiques améliorées applicables à TOUS les cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués seront transmis de manière prospective par les provinces participant actuellement au PCSSRMV. Ces données seront analysées en vue de déterminer aussi bien le sous-type que les mutations primaires associées à la résistance aux médicaments. Il est également question d'étendre le PCSSRMV aux autres provinces et aux territoires. D'autres échantillons ont été reçus des services de référence (services sentinelles rattachés au PCSSRMV), et les résultats des analyses dont ils ont fait l'objet sont décrits dans la prochaine section.

Au moment de la rédaction de ce rapport (31 décembre 2001), 1 048 échantillons avaient fait l'objet d'un sous-typage au Laboratoire national de la génétique du VIH. On a réussi à amplifier l'ARN viral de 87,7 % des échantillons sériques. Ce taux déjà élevé de réussite augmentera sans doute avec l'amélioration de la qualité des échantillons et la découverte de diverses combinaisons d'amorces pour la RT-PCR.

Le tableau 6 montre la répartition des sous-types du VIH-1 selon l'analyse de la séquence du gène env du VIH. Bien que le sous-type B soit dominant (91,6 % des échantillons), d'autres sous-types ont été relevés. Il s'agit, par ordre décroissant de prévalence, des sous-types C (4,8 %), A (2,5 %), E (0,5 %) et D (0,4 %) et du recombinant A/B (0,1 %). Il importe de signaler que le recombinant A/G, associé à trois cas, a été identifié en Ontario à partir d'échantillons soumis par des services de référence et dont le sous-typage a été effectué par le Laboratoire national de la génétique du VIH (tableau 9).

Tableau 6. Répartition des sous-types du VIH-1 au Canada

Sous-type	Fréquence	Pourcentage
A	23	2,5
A/B	1	0,1
B	842	91,6
C	44	4,8
D	4	0,4
E[1]	5	0,5
Total	**919**	**100,0**

[1] Le sous-type E est également appelé recombinant A/E.

Les données préliminaires publiées au tableau 7 indiquent que la répartition des sous-types non B du VIH-1 varie d'une région géographique à l'autre. Le sous-type B a été décelé dans tous les échantillons (40) soumis par Terre-Neuve, alors que des sous-types non B comptaient pour 13,2 %, 7,9 %, 8,6 % et 8 % des échantillons analysés provenant du Manitoba, de la Saskatchewan, de l'Alberta et de la Colombie-Britannique, respectivement. C'est en C.-B. que les différences génétiques entre les sous-types non B étaient le plus marquées. Il faut cependant souligner que les tailles des échantillons ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population déclarée séropositive dans chacune des provinces mentionnées. De plus, le Québec et l'Ontario, les deux provinces où l'on enregistre le taux le plus élevé de prévalence d'infection à VIH, ne sont pas représentés.

D'autres études épidémiologiques renferment des données sur la répartition des sous-types non B au Canada :

- En novembre 2000, tous les échantillons des 31 cas récents de séroconversion de la cohorte POLARIS en Ontario étaient du sous-type B (Major C, du POLARIS Seroconverter Study Group. Rencontre annuelle, BVMT, Halifax, 16-18 nov. 2000).
- Le B.C. Centre for Excellence in HIV/AIDS a détecté la présence des sous-types A, C et D chez au moins 4 % des sujets participant à des études de cohortes et au programme provincial de désintoxication des personnes séropositives (Alexander C et coll. 7e Conference on Retroviruses and

Tableau 7. Prévalence des sous-types du VIH-1 par province participant au Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

	Province (%)				
Sous-type du VIH-1	**Terre-Neuve**	**Manitoba**	**Saskatchewan**	**Alberta**	**C.-B.**
A	0	8 (6,6)	5 (3,9)	0	10 (1,9)
A/B	0	0	0	0	1 (0,2)
B	40 (100)	105 (86,8)	117 (92,1)	106 (91,3)	474 (92)
C	0	8 (6,6)	5 (3,9)	8 (6,9)	23 (4,5)
D	0	0	0	0	4 (0,8)
E'	0	0	0	2 (1,7)	3 (0,6)
Total	**40 (100)**	**121 (100)**	**127 (100)**	**116 (100)**	**515 (100)**

[1] Le sous-type E est également appelé recombinant A/E.

Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 31 janv.- 2 févr. 2000, Abst# 174).

- Toutes les séquences du VIH-1 analysées chez des utilisateurs de drogues injectables (n = 17) et des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (n = 5) résidant à Montréal étaient du sous-type B (Bernier L et coll. JCMI 1999; 10 [suppl B]: 104).

On a observé un lien significatif entre le sexe, l'appartenance ethnique, l'année du premier diagnostic de séropositivité à l'égard du VIH et les facteurs de risque, d'une part, et la présence d'une infection par un sous-type non B du VIH-1, d'autre part (tableau 8). Plus précisément, les taux d'infection par un sous-type non B étaient nettement plus élevés chez 1) les femmes (13,6 % c. 6,3 % chez les hommes), 2) les personnes d'origine africaine ou asiatique (62,5 % et 19 % respectivement contre 0 %-6,8 % chez les autres groupes ethniques étudiés), 3) les cas diagnostiqués en 1996 (23,1 % c. 4,9 %-9,1 % les années antérieures), et 4) les personnes ayant indiqué un contact hétérosexuel comme principale catégorie d'exposition (18,4 % c. 3,4 %-6,1 % pour les autres groupes à risque). Le risque d'infection par un sous-type non B était 2,3 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, 17,2 et 2,6 fois plus élevé chez les personnes d'origine africaine et asiatique respectivement que chez tous les autres groupes ethniques étudiés; 5,7 fois plus élevé chez les cas nouvellement diagnostiqués en 1996 que chez les cas diagnostiqués au cours de n'importe quelle année de diagnostic antérieure et 5,7 fois plus élevé dans les cas où un contact hétérosexuel était la principale catégorie d'exposition déclarée, comparativement à tous les autres facteurs de risque. Fait à signaler, trois des cinq cas d'infection observés chez des enfants concernaient des sous-types non B. Les trois enfants étaient d'origine africaine.

Tableau 8. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par le sous-type B du VIH-1 par rapport à ceux qui sont infectés par un sous-type non B

			Analyse unidimensionnelle	
	Taille de l'échantillon	Sous-type non B	Rapport de cotes (IC à 95 %)[1]	Valeur p
Sexe[2]				**0,001**
Hommes	674	42 (6,3)	—	
Femmes	227	31 (13,6)	2,3 (1,4-3,7)	
Âge[3]				**0,005**
< 15	5	3 (60,0)	16,5 (2,7-100,2)	
15-19	16	0	—	
20-29	204	21 (10,2)	—	
30-39	347	28 (8,1)	—	
40-49	189	16 (8,4)	—	
50-59	65	4 (6,1)	—	
60-69	22	1 (4,5)	—	
≥0 70	8	1 (12,5)	—	
Origine ethnique[4]				**0,0001**
Blanc	504	22 (4,4)	0,47 (0,24-0,9)	
Autochtone[5]	146	10 (6,8)	—	
Noir	40	25 (62,5)	17,2 (7,2-38,4)	
Asiatique[6]	42	8 (19,0)	2,6 (1,2-6,1)	
Latino-Américain[7]	16	0	—	
Année du premier diagnostic[8]				**0,001**
≤ 1995	61	3 (4,9)	—	
1996[9]	65	15 (23,1)	5,7 (2,2-14,9)	
1997	103	8 (7,8)	—	
1998	149	10 (6,7)	—	
1999	342	31 (9,1)	—	
2000[10]	140	7 (5,0)	—	
Facteurs de risque[11]				**0,0001**
HRSH	258	10 (3,9)	0,18 (0,08-0,37)	
HRSH/UDI	33	2 (6,1)	—	
UDI	262	9 (3,4)	0,16 (0,07-0,33)	
Contact hétérosexuel[12]	228	42 (18,4)	5,7 (3,3-9,9)	

[1] Les calculs du rapport de cotes sont fondés sur une comparaison entre une variable donnée et toutes les autres variables au sein d'un groupe. Seuls les rapports de cotes significatifs sont indiqués.

[2] Le sexe de 18 personnes n'était pas connu; 3 de ces dernières (16,7 %) étaient infectées par un sous-type non B.

[3] Âge au premier diagnostic, calculé en soustrayant l'année de naissance de l'année du premier diagnostic de VIH/sida. L'âge de 63 personnes n'était pas connu; 3 de ces dernières (4,8 %) étaient infectées par un sous-type non B.

[4] L'origine ethnique de 171 personnes n'était pas connue; 12 de ces dernières (7 %) étaient infectées par un sous-type non B.

[5] Comprend les membres des Premières nations et les Métis. Ces groupes n'ont pu être différenciés, faute de données.

[6] Comprend les personnes originaires du Moyen-Orient.

[7] Comprend les personnes originaires de l'Amérique centrale, de l'Amérique du Sud et des Caraïbes.

[8] L'année du premier diagnostic de 58 personnes n'était pas connue; 3 de ces dernières (5,2 %) étaient infectées par un sous-type non B.

[9] Les données de 1996 proviennent essentiellement de la C.-B. Il faudrait obtenir d'autres données pour interpréter les résultats applicables à cette année.

[10] Les données de 2000 rendent compte des échantillons prélevés chez des cas diagnostiqués entre janvier et mars 2000 au Manitoba et en Saskatchewan, et entre juillet et décembre 2000 en C.-B.

[11] Comprend les facteurs de risque mutuellement exclusifs cités par les adultes (> 15 ans). Trois (3) des 5 cas observés chez des enfants étaient dus à une infection par un sous-type non B. Sept (7) cas ont déclaré la transfusion de sang (n = 5) ou l'administration d'un facteur de coagulation (n = 2) comme seule catégorie d'exposition; un était infecté par un sous-type non B. Deux cas d'exposition non médicale ont été recensés, un étant attribué à des relations sexuelles entre deux femmes (infection par un sous-type non B), l'autre à une exposition professionnelle. Le facteur de risque de 124 personnes n'était pas connu; 9 de ces dernières (7,3 %) étaient infectées par un sous-type non B.

[12] La catégorie Contact hétérosexuel n'a pu être subdivisée selon la catégorie Pays endémique, faute de données.

Services nationaux de référence pour le VIH

Les laboratoires provinciaux de santé publique, la Société canadienne du sang et HÉMA-QUÉBEC analysent chaque année des milliers d'échantillons. Ce sont donc des partenaires clés du PCSSRMV. Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer que les résultats des analyses sérologiques comportent des erreurs, notamment le fait que les échantillons proviennent de cas de séroconversion, la réaction croisée présentée par les échantillons, par exemple à l'égard du VIH-2 et de souches divergentes du VIH-1. De plus, les variantes génétiques du VIH peuvent poser problème pour l'amplification par la polymérase du VIH et la mesure de la charge virale, de sorte que les résultats de ces épreuves sont souvent incompatibles avec ceux des analyses sérologiques.

L'un des services de référence offerts par les laboratoires nationaux du VIH consiste à analyser les échantillons pour lesquels les tests sérologiques, les tests par amplification par la polymérase (PCR) ou d'autres tests virologiques donnent des résultats inhabituels. Cette fonction des laboratoires nationaux du VIH est essentielle à la réalisation de l'un des objectifs du PCSSRMV, soit veiller à la sécurité des réserves de sang, puisque les tests de dépistage devraient permettre de repérer toutes les souches du VIH en circulation au Canada. Cette collaboration entre les laboratoires nationaux et provinciaux peut aussi faciliter l'assurance de la qualité et la surveillance des trousses de diagnostic.

Au 30 juin 2001, des échantillons sériques de cinq provinces, soumis par le biais des services de référence, avaient fait l'objet d'un sous-typage au Laboratoire national de la génétique du VIH. Les résultats de ces analyses sont présentés au tableau 9.

VIH-2

Actuellement, le VIH-2 ne fait l'objet d'aucune surveillance active au Canada. Au moment de la rédaction de ce rapport (31 décembre 2001), le VIH-2 avait été identifié dans six échantillons soumis à un sous-typage au Laboratoire national des services de référence du VIH. Il s'agit sans doute là d'une sous-estimation, car il est possible que des cas d'infection par le VIH-2 aient été déclarés comme des cas de VIH-1, car la seule trousse approuvée d'identification du VIH (transfert Western) est spécifique du VIH-1. Des discussions sur l'amélioration de la surveillance du VIH-2 sont en cours.

Tableau 9. Répartition des sous-types du VIH-1 identifiés dans 26 échantillons soumis au Laboratoire national des services de référence du VIH

Province	Sous-type du VIH (nombre d'échantillons)	Année d'envoi des échantillons
Terre-Neuve	Sous-type A du VIH-1 (1)	1999
Nouvelle-Écosse	Sous-type C du VIH-1 (1)	1998
Ontario[1]	Sous-type A du VIH-1 (1)	1998
	Sous-type B du VIH-1 (1)	1999
	Sous-type A du VIH-1 (1)	1999
	Sous-type A du VIH-1 (1)	2000
	Sous-type B du VIH-1 (10)	2000
	Sous-type C du VIH-1 (3)	2000
	Recombinant A/G du VIH-1 (3)	2000
Manitoba	Sous-type C du VIH-1 (1)	1998
	Sous-type C du VIH-1 (1)	1999
	Sous-type B du VIH-1 (1)	1999
Alberta	Sous-type B du VIH-1 (1)	1998

[1] Les échantillons provenant de l'Ontario en 2000 ont été reçus par l'entremise du PCSSRMV.

Collecte et déclaration de données

Il importe de signaler que les résultats présentés ici s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, qui ont fait l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives. De plus, ils ne renvoient qu'aux sujets chez qui on a prélevé suffisamment d'échantillons sériques aux fins du dépistage pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH et, plus particulièrement, aux sujets chez qui l'analyse du sous-type ou le génotypage de la pharmacorésistance primaire étaient terminés le 30 juin 2000. La capacité d'obtenir des résultats sur les sous-types et la pharmacorésistance primaire dépend aussi de la qualité des échantillons reçus par les laboratoires nationaux du VIH. En règle générale, les laboratoires font au moins deux tentatives d'analyse sur les échantillons difficiles à amplifier au moyen d'amorces du groupe M « maison » et décrites dans les publications. Le Laboratoire national de la génétique du VIH se penche actuellement sur l'emploi possible d'autres combinaisons d'amorces pour la RT-PCR.

Les données épidémiologiques recueillies dans le cadre du PCSSRMV comprennent de l'information contenue dans le formulaire national de déclaration du VIH/sida ainsi que des données permettant d'interpréter les résultats de laboratoire, notamment le type d'échantillon de laboratoire soumis, la date du dernier résultat négatif, l'histoire de la séroconversion (le cas échéant), les antécédents de traitement antirétroviral (le cas échéant) et la charge virale au moment du diagnostic.

La qualité et l'exhaustivité des données épidémiologiques continuent de poser problème (voir la section qui traite des limites des données), et l'une des principales tâches des agents fédéraux de surveillance consiste à faciliter, de concert avec des partenaires provinciaux et territoriaux du domaine de la santé, la collecte de ces données et leur communication à Santé Canada.

Hiérarchie des catégories d'exposition

Les cas d'infection par le VIH ont été attribués à une seule catégorie d'exposition selon une hiérarchie préétablie de facteurs de risque. Cette hiérarchie est décrite de manière plus détaillée dans la publication *Le VIH et le sida au Canada – Rapport de surveillance*, que l'on peut obtenir en communiquant avec la Division de la surveillance et de l'épidémiologie du VIH/sida. On peut aussi avoir accès à cette publication par voie électronique à l'adresse suivante : www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat.html

(choisir Périodiques et publications en série de la DGSPSP, et ensuite Le VIH et le sida au Canada).

Analyse de la pharmacorésistance

Il est vrai que les méthodes de génotypage et de phénotypage sont bien établies, mais chacune comporte des limites. Les deux types d'analyse ne fournissent des données que sur les virus qui dominaient au moment du prélèvement de l'échantillon et sont incapables d'identifier les virus dont la présence est peut-être reliée à la prise antérieure de médicaments. Cette lacune est particulièrement importante puisqu'il arrive que des espèces « minoritaires » de virus deviennent dominantes sous l'effet de la pression sélective induite par certains médicaments qui n'inhibent pas complètement la réplication virale. Les deux types d'analyse sont difficiles à réaliser lorsque la concentration du virus est < 1 000 copies/mL et nécessitent parfois le recours à des installations et à des techniciens de laboratoire très spécialisés. Dans les deux cas, la capacité de quantifier la résistance à certains médicaments n'a pas encore été établie. Le phénotypage est coûteux; chaque analyse coûte environ 800 $US. En ce qui concerne le génotypage, il peut être nécessaire de recourir à des analyses de contrôle étant donné que l'on continue de « découvrir » des mutations fortement associées à la pharmacorésistance et que l'on commence à peine à comprendre leurs interactions complexes.

Interprétation de la pharmacorésistance

L'interprétation des résultats des analyses de génotypage et de phénotypage soulève encore des interrogations et fait l'objet de recherches. Les facteurs suivants viennent ajouter à la complexité de la tâche : les résultats des analyses de génotypage et de phénotypage ne concordent pas toujours; la pertinence clinique des tests varie selon le médicament; on n'a pas encore déterminé *in vivo* quelles sont les concentrations auxquelles un médicament est inefficace et on ne saisit pas encore très bien le lien entre les interactions médicamenteuses et le phénomène de la résistance. L'annexe 2 dresse la liste des mutations primaires associées à la pharmacorésistance dans les résultats présentés dans ce rapport. Cette liste est appelée à changer à mesure que l'on obtiendra de nouvelles données sur les mutations associées à la pharmacorésistance. Des groupes d'experts internationaux se

réunissent périodiquement afin d'examiner les plus récents résultats obtenus en laboratoire et dans les essais cliniques en vue d'élaborer des lignes directrices pour l'interprétation des mutations génotypiques et phénotypiques associées à la pharmacorésistance, aux fins de la prise en charge des cas cliniques. On s'emploie à créer un groupe de spécialistes analogue qui sera chargé de déterminer quelles sont les mutations utiles à la surveillance de la pharmacorésistance aux médicaments et de les uniformiser.

Limites des données

Il importe de faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les données présentées dans ce rapport, pour les raisons suivantes :

- Les données rendent compte des cas nouvellement diagnostiqués pour lesquels des partenaires provinciaux participant au PCSSRMV ont fourni à Santé Canada des échantillons sériques et des données épidémiologiques connexes. Elles ont été recueillies au moyen de méthodes d'échantillonnage de commodité et ne comprennent donc pas tous les cas nouvellement diagnostiqués dans une population donnée, au cours d'une année donnée. Nous ne pensons pas que le recours à l'échantillonnage de commodité ait entraîné des erreurs systématiques, mais nous ne devons pas perdre de vue que les données ne sont pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués dans la population.
- Les données présentées ne renvoient qu'aux personnes infectées par le VIH qui ont demandé à subir des tests. Autrement dit, elles ne s'appliquent pas à des personnes qui ignorent si elles sont séropositives ou séronégatives ou qui ont choisi de ne pas subir de test. Elles ne rendent pas non plus compte des sujets chez qui on n'a pas prélevé suffisamment d'échantillons sériques pour effectuer l'analyse des souches et le génotypage de la pharmacorésistance.
- Les données ne nous renseignent pas sur les deux provinces qui comptent le plus haut taux d'infection par le VIH, l'Ontario et le Québec. On s'emploie déjà à trouver des moyens d'inclure les données de ces provinces. Le prochain rapport sur la surveillance des souches et de la pharmacorésistance primaire au Canada devrait rendre compte de la situation observée dans au moins une d'entre elles.
- Comme ce rapport ne traite que de la pharmacorésistance primaire (autrement dit de la résistance observée chez des personnes n'ayant jamais été traitées auparavant), l'analyse a été réalisée à partir d'échantillons de laboratoire recueillis auprès de sujets naïfs au moment du premier dépistage du VIH. Il n'est toutefois pas toujours possible de vérifier les traitements suivis. Ainsi, au moins 5 % des échantillons de laboratoire provenant de la C.-B ont vraisemblablement été prélevés chez des personnes ayant suivi un traitement.
- Au moment de la rédaction de ce rapport, toutes les données avaient été reçues rétrospectivement, de sorte que le document décrit des événements du passé. Bien que ces éléments d'information puissent encore servir à la planification de programmes et à l'élaboration de politiques, l'inclusion de données « en temps réel » en améliorerait l'utilité. Nous prévoyons que des données en temps réel seront intégrées à ce rapport lorsque le PCSSRMV évoluera vers la collecte de données prospectives.
- Le problème des données épidémiologiques manquantes ou inconnues continue de se poser, surtout dans le cas des données concernant les tests antérieurs de dépistage du VIH, la date du premier test séropositif, l'origine ethnique, le comportement à risque, la numération des CD4 et la mesure de la charge virale au moment du diagnostic et les traitements anitrétroviraux déjà suivis.
- Les analyses du sous-type sont fondées sur 1 053 paires de bases du gène *pol* et rendent compte des observations faites dans cette région restreinte du génome viral.

Annexe 1[1]

Glossaire

ADN : Acide désoxyribo-nucléique, le matériel génétique d'une cellule

ARN : Acide ribonucléique, un polymère de nucléotides servant à la synthèse d'une protéine

Gène : Segment de l'ADN codant une protéine ou une sous-unité protéique

Génotype : Séquence particulière de nucléotides qui détermine les gènes du VIH-1

Incidence : Nombre de cas de maladie apparus pendant une période donnée au sein d'une population

Multirésistance aux médicaments : Résistance accrue du VIH à plus d'une classe de médicaments

Mutation : Modification génétique dans la séquence des nucléotides viraux

Mutation associée à la pharmacorésistance : Remplacement d'un acide aminé qui est associé à une résistance accrue du VIH à un antirétroviral

Mutation primaire : Mutation dans la séquence de nucléotides viraux qui est en soi fortement associée à une résistance accrue du VIH à un antirétroviral

Mutation secondaire : Mutation dans la séquence de nucléotides viraux qui, combinée à d'autres mutations, confère au VIH une résistance accrue à un médicament

Nucléotide : Constituant d'un acide nucléique, lui-même formé d'un glucide, d'acide phosphorique et d'une base azotée

PCR : Amplification par la polymérase, une technique moléculaire servant à amplifier des séquences de nucléotides

Pharmacorésistance : Diminution de la sensibilité à un médicament

Phénotype : Caractéristiques et propriétés de croissance du VIH-1

Prévalence : Nombre de personnes atteintes de la maladie au sein d'une population, qui sont en vie au cours d'une période donnée

Protéase : Enzyme capable de décomposer les protéines en les ramenant à leurs principaux constituants, les acides aminés

Recombinant : VIH-1 contenant une séquence correspondant à un mélange de plus d'un sous-type dans le gène d'enveloppe

Résistance croisée : Résistance à un médicament par pression sélective, qui confère une résistance à d'autres médicaments qui ne font pas partie du traitement actuel

Résistance génotypique : Présence de mutations dans les nucléotides qui augmente la résistance du VIH à au moins un antirétroviral

Résistance phénotypique : Cas où la quantité de médicament requise pour inhiber la croissance virale de 50 % (concentration inhibitrice moyenne) est au moins quatre fois supérieure à la normale

Résistance primaire : Résistance accrue du VIH à des antirétroviraux, observée chez des personnes n'ayant jamais été traitées auparavant et qui ont sans doute été infectées par un virus pharmacorésistant

Résistance secondaire : Résistance accrue du VIH à des médicaments, observée chez des personnes déjà traitées (que l'on impute à un échec du traitement)

RT-PCR : Technique moléculaire qui fait appel à la transcriptase inverse pour amplifier une séquence d'ARN et la transformer en ADN

Sous-type : Également appelé clade; groupe de variantes apparentées du VIH, classées selon le degré de similarité génétique

Tests génotypiques : Analyse visant à déterminer la présence de mutations dans la séquence de nucléotides du génome viral

Tests phénotypiques : Tests servant à déterminer la sensibilité d'un virus à un médicament dans un milieu de culture

Transcriptase inverse : Enzyme propre à tous les rétrovirus. Elle lit l'information génétique du rétrovirus et lui permet de transcrire son ARN en ADN

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Virus de type sauvage : Forme de VIH-1 la plus répandue

1. Certaines définitions sont des adaptations de celles qui ont été utilisées dans *Le VIH et le sida au Canada. Rapport de surveillance* en date du 31 décembre 2000 et de l'International Consultation on Monitoring the Emergence of Antiretroviral Resistance, parrainée par l'OMS, ONUSIDA et l'ISS (octobre 2000).

Annexe 2

Liste des mutations primaires retenues dans ce rapport[1]

Protéase

Mutation primaire	Médicament antirétroviral
D30N	nelfinavir
M46I	ritonavir
M46L	indinavir
I47V	amprénavir
G48V	saquinavir
I50V	amprénavir
V82A/F/S/T	indinavir, ritonavir
I84V	amprénavir
N88D	nelfinavir
L90M	nelfinavir

Transcriptase inverse

Mutation primaire	Médicament antirétroviral
M41L	AZT
I50V	d4T
K65R	adéfovir
T69D/N	ddC
K70E	adéfovir
K70R	AZT
L74V	ddI, ddC, abacavir
V75T	d4T
K103T	delavirdine
K103N	delavirdine, éfavirenz, névirapine
V106A	névirapine
Q151M	AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC, FTC, abacavir
Q161L	foscarnet
Y181C/I/L	delavirdine, éfavirenz, névirapine
M184I/V	3TC, FTC, abacavir, adéfovir
G190A/E/S	névirapine
H208Y	foscarnet
T215F/Y	AZT

1. **Nota :** La corrélation entre la pharmacorésistance et le génotype, établie dans ce rapport, repose sur un consensus auquel sont parvenus des scientifiques sur les mutations primaire associées à la résistance du VIH aux antirétroviraux, en juin 2001. Elle n'implique pas nécessairement une résistance phénotypique à un antirétroviral dans un contexte clinique.